

ЗНАЧЕНИЕ АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ПРИ СТРЕССЕ И АДАПТАЦИИ

Лазуко С.С., Солодков А.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Введение. В сердце при стрессе дисфункция эндотелиоцитов приводит к снижению тонуса сосудов, увеличению объемной скорости коронарного потока на фоне снижения развиваемого внутрижелудочкового давления, то есть нарушению взаимосвязи коронарного кровотока и сократительной функции миокарда [1]. В сердце, где впервые были описаны K_{ATP} -каналы установлена кардиопротекторная роль сарколемальных и митохондриальных K_{ATP} -каналов при тренирующих коротких эпизодах ишемии или гипоксии, не приводящих к повреждению мышцы

сердца (феномен preconditionирования) [6]. Данные каналы принимают участие в регуляции тонуса периферических сосудов человека [2], возникновении реактивной гиперемии [3] и расширении сосудов, вызываемом аденозином [4]. Активность K_{ATP} -каналов взаимосвязана с высвобождением монооксида азота [5]. Наименее изучена роль K_{ATP} -каналов в регуляции тонуса коронарных сосудов при стрессе и адаптации, когда образование различного рода метаболитов возрастает.

Цель настоящего исследования - выяснить изменения функциональной активности АТФ-чувствительных калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов, вызываемые иммобилизационным стрессом и адаптацией к коротким стрессорным воздействиям, охарактеризовать вклад эндотелия и эндогенного монооксида азота в их возникновение.

Материалы и методы. Опыты были проведены на изолированных сердцах - самок крыс. На первом этапе сердце перфузировали раствором Кребса-Хензеляйта, на втором – этим же раствором, но с добавлением глицеркламида (10 мкМ) или его сочетания с сапонином или метиловым эфиром N^o-нитро-L-аргинина (60 мкМ). В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт.ст. с шагом в 20 мм рт.ст. (коронарная ауторегуляция). Стресс вызывали фиксацией животных на предметном столике в течение 6 ч. После этого их выпускали в клетку и через 1.5 часа брали в эксперимент. Адаптацию к стрессу проводили путем двух 3-дневных циклов иммобилизации по следующей схеме: крысу помещали в пластиковый пенал и погружали в воду с температурой (22^oC) до уровня шеи: 1-й день - 5 мин., 2 - й день - 10 мин., 3 - й день - 15 мин. После 2-х дневного перерыва адаптацию повторяли.

Обработка полученных результатов проводилась с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2000, STATISTICA 6.0, а также программного обеспечения GraphPad Prism (San Diego, California, USA). Для сравнения двух количественных признаков применялся t-критерий Стьюдента. Различия принимали достоверными при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В изолированных сердцах крыс, перфузируемых раствором Кребса-Хензеляйта, содержащим глицеркламид, наблюдалось снижение объемной скорости коронарного потока в среднем на 30%, увеличение индекса ауторегуляции на 42 %, максимальный гиперемический коронарный поток снизился в среднем на 33%, развиваемое внутрижелудочковое давление на 29%.

После воздействия сапонины объемная скорость коронарного потока уменьшилась при перфузионном давлении от 40 до 80 мм рт.ст. в среднем на 26%. Добавление глицеркламида в раствор, которым перфузировали сердца группы «сапонины» сопровождалось снижением объемной скорости коронарного потока при перфузионном давлении 40 и 60 мм рт.ст. на 12%, а в пределах перфузионного давления от 60 до 120 мм рт.ст. снижение объемной скорости коронарного потока было выражено в той же степени, как и в контроле, т.е. на 27% - 30%. Максимальный гиперемический коронарный поток уменьшался на 33-35%, внутрижелудочковое давление уменьшалось на 28%. Так как по степени изменения объемной скорости коронарного потока, возникающей в ответ на введение глицеркламида, мы судили о функциональной активности K_{ATP} -каналов

можно заключить, что удаление эндотелия не привело к снижению функциональной активности K_{ATP} -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов, в контрольной группе животных.

Введение в перфузионный раствор L-NAME в два раза увеличивала эффективность действия глибенкламида на коронарные сосуды. Это может свидетельствовать о существенном увеличении функциональной активности K_{ATP} -каналов в условиях блокады синтеза монооксида азота, по сравнению с их базальной активностью, выявленной в сердцах с интактной системой NO. Это дает основание сделать заключение, что количество монооксида азота которое синтезируется эндотелиоцитами в норме, оказывает частное подавление функциональной активности K_{ATP} -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов.

Стресс, приводит к увеличению ОСКП (на 15-29%) на фоне снижения развиваемого внутрижелудочкового давления, наблюдается явление гиперперфузии. Под влиянием глибенкламида в изолированных сердцах крыс, перенесших иммобилизацию, максимальный гиперемический коронарный поток уменьшался на 24-27% (для сравнения в контроле – на 33-35%), развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось всего лишь на 14% (в контроле на 29%). Следовательно, стресс снижал эффективность действия глибенкламида в отношении величины максимального гиперемического коронарного потока и сократительной функции миокарда, что может быть обусловлено снижением функциональной активности K_{ATP} -каналов.

Под влиянием глибенкламида на фоне сапонина в изолированных сердцах крыс, перенесших стресс, объемная скорость коронарного потока уменьшалась в среднем всего на 19% (для сравнения, в контроле на 30%), максимальный гиперемический коронарный поток снижался на 23% (в контроле на 33-35%), развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось на 24% (в контроле на 29%). Таким образом, у крыс, перенесших иммобилизацию, функциональная активность АТФ-калиевых каналов в значительной степени зависит от присутствия эндотелиоцитов

Блокада синтеза монооксида азота предупреждала характерное для стресса снижение функциональной активности K_{ATP} -каналов. Коронароконстрикторное действие глибенкламида было выражено в той же степени, что и в контроле.

При стрессе снижается чувствительность коронарных сосудов к активатору пинацидилу и аденозину. Кривая «доза-эффект» смещалась вправо, т.е. увеличивалась эффективная концентрация пинацидила и аденозина, вызывающая полумаксимальный дилататорный ответ

Снижение чувствительности коронарных сосудов к аденозину и пинацидилу, подтверждало угнетение функциональной активности калиевых каналов при стрессе.

Введение коронароконстриктора метилэргоновина (препарата введение которого напоминает стенокардию Принцметала) в группе животных, перенесших иммобилизационный стресс, уже на первой минуте сопровождалось снижением коронарного потока на 16%. В последующем это снижение прогрессивно уменьшалось, но сохранялось в течение 10 минут. В контрольных же сердцах коронароконстрикторная реакция на метилэрговин отсутствовала.

Постстрессорное снижение функциональной активности каналов увеличивало предрасположенность сосудов сердца к коронаростазу.

После адаптации животных к коротким стрессорным воздействиям ОСКП, индекс ауторегуляции, максимальный гиперемический коронарный поток, коронарный расширительный резерв, а также развиваемое внутрижелудочковое давление не отличались от контроля.

Введение в коронарное русло изолированного сердца адаптированных крыс глицероламина сопровождалось снижением объемной скорости коронарного потока в среднем на 21% (для сравнения, в контроле на 29%), уменьшение максимального гиперемического коронарного потока на 22% (в контроле на 33-35%, $p < 0,05$). Развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось на 16%, что было в 2 раза меньше, чем в контроле, что было расценено нами как снижение функциональной активности. Однако в отличие от стресса повреждение эндотелия коронарных сосудов у адаптированных животных сопровождалось увеличением коронароконстрикторной реакции глицероламина, указывая на маскированное возрастание функциональной активности изучаемых каналов.

Сочетанная блокада синтеза NO и K_{ATP} -каналов в сердцах адаптированных животных приводила к снижению изучаемых параметров коронарного кровотока и сократительной функции миокарда в той же степени, что и в контроле.

Адаптация не оказала достоверного влияния на чувствительность коронарных сосудов к пинацидилу ($EC_{50} = 3,42 \times 10^{-6} M$, 95%CI $2,89-4,05 \times 10^{-6} M$, против контроля $EC_{50} = 1,23 \times 10^{-6} M$, 95%CI $0,87-1,74 \times 10^{-6} M$) и аденозину ($EC_{50} = 3,09 \times 10^{-7} M$, $2,45-3,93 \times 10^{-7} M$, против контроля $EC_{50} = 1,58 \times 10^{-7} M$, $1,50-1,68 \times 10^{-7} M$), а также существенно ограничила постстрессорное снижение чувствительности K_{ATP} -каналов к этим активаторам, предупредила постстрессорное увеличение чувствительности к метилэргонину.

Выводы.

- ATP -чувствительные калиевые каналы принимают участие в регуляции базального сосудистого тонуса и их роль в регуляции тонуса коронарных сосудов не менее значима, чем NO;

- Моноксид азота, синтезирующийся эндотелиоцитами, в норме оказывает частичное подавление функциональной активности K_{ATP} -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов.

- Имобилизация крыс существенно подавляет активность K_{ATP} -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов и создает выраженную зависимость их активности от наличия эндотелия;

- Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает появление постстрессорного снижения функциональной активности K_{ATP} -каналов.

Литература:

1. Солодков, А. П. Влияние комбинированного иммобилизационного и холодового воздействия на коронарное кровообращение и сократительную функцию изолированного сердца / А. П. Солодков, А. П. Божко // Вест. АНБ. – 1993. – № 4 – С. 66-71
2. Activation of ATP-sensitive potassium channels contributes to reactive hyperemia in humans / P. F. Banitt [et al.] // Am J Physiol – 1996. – Vol. 271. – P. H1594–H1598.

3. Aversano, T Blockade of the ATP-sensitive potassium channel modulates reactive hyperemia in the canine coronary circulation / T. Aversano, P. Ouyang, H. Silverman // *Circ. Res.* – 1991. – Vol. 69. – P. 618-622.
4. Exercise-induced activation of cardiac sympathetic nerve triggers cardioprotection via redox-sensitive activation of eNOS and upregulation of iNOS / Yuzo Acita [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. H2052-2059
5. Myocardial impairment in chronic hypoxia is abolished by short aeration episodes: involvement of K^+_{ATP} channels / G. Milano [et al.] // *Experimental Biology and Medicine.* – 2004. – Vol. 229. – P. 1196-1205.
6. ATP-Sensitive Potassium Channel Traffic Regulation by Adenosine and Protein Kinase C / Keli Hu [et al.] // *Neuron.* – 2003. – Vol. 38. – P. 417-432.